Aus dem Kaiser und Kaiserin-Friedrich-Krankenhaus,
Berlin N 65, Reinickendorfer Straße 61
(Chefarzt Professor Dr. H. Opitz)

Über das Antitoxinbildungsvermögen von Kindern nach überstandener toxischer Diphtherie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

ISOLDE GEBHARD

aus Berlin.

Tag der Promotion: 31. Januar 1939

Buchdruckerei Franz Linke, Berlin NW 7, Marienstr. 13

M 454

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Siebeck

Referent: Prof. Dr. Opitz

Korreferent: Prof. Dr. Bessau

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Ueber das Antitoxinbildungsvermögen von Kindern nach überstandener toxischer Diphtherie.

Seit 10 Jahren macht sich in Deutschland eine erhebliche Vermehrung der Diphtherieerkrankungen bemerkbar. 1926 betrug die Morbidität auf 10 000 Einwohner noch 4,8, 1930 schon 11,0 (Pohlen 1) und 1936 gar 22,4 (Reichsgesundheitsblatt 2). Die maximale Sterbeziffer betrug 1926 20,6, 1930 67,2 und 1934 71 (Wiedel 3). Die Gefahr der jetzigen Diphtheriewelle wird aber besonders ernst durch das gehäufte Auftreten der toxischen Diphtherie. Die Kehlkopfaffektionen sind dagegen in den letzten zwei Jahrzehnten zurückgegangen. Mit der Veränderung im Krankheitsbild geht auch eine stärkere Beteiligung des schulpflichtigen Alters einher, während das Kleinkindalter jetzt eher verschont bleibt. Da man nun gezwungen war, sich mehr mit dem Krankheitsbild der toxischen Diphtherie zu beschäftigen, tauchte auch die Frage nach ihren Ursachen auf.

Finkelstein (4) und Königsberger glaubten, in der toxischen Diphtherie eine Mischinfektion mit Diphtheriebazillen und Streptokokken zu sehen, da sie nach Behandlung mit kombiniertem Diphtherie-Streptokokkenserum die Letalität der toxischen Diphtherie von 87,7% im Jahre 1926 auf 59,5% 1927 zurückgehen sahen. Die Autoren selbst haben aber diese Auffassung wieder verlassen. Deicher (5) nimmt als Ursache eine besonders bösartige Mutation des Diphtheriebazillus an, mit dem die Bevölkerung noch nicht durchseucht sei. Andere wieder sehen den Grund für das Zustandekommen einer toxischen Diphtherie in der Konstitution des Patienten. Um dies zu beweisen, hat Koschate (6) Diphtheriestämme auf Hammelserum, auf Serum von Kindern mit leichter Diphtherie und endlich auf Serum von Kindern mit toxischer Diphtherie gezüchtet. Dann hat er zwanzig Meerschweinchen mit dem Toxin dieser gezüchteten Stämme geimpft und fand nun tatsächlich, daß nur die Meerschweinchen starben, die mit dem Toxin des Stammes geimpft waren, der auf dem Serum der schwerkranken Kinder gewachsen war. Simon (7) kam mit ähnlichen Versuchen nicht zu dem gleichen Resultat. Auch andere Autoren sind der Ansicht, daß die Konstitution des Menschen für die toxische Diphtherie eine große Rolle spielt. So

hat Seckel (8) 1339 Diphtheriekranke, darunter 141 mit toxischer Diphtherie, nach ihrer Konstitution hin untersucht und gefunden, daß 60% aller Schwerkranken und 86% der an Diphtherie Gestorbenen zur exsudativ-lymphatischen Diathese gehören. Wenn auch Frieda Böhning (9) nach ihren Untersuchungen an der Tuberkulosekinderklinik in Scheidegg zu der Ueberzeugung gelangt, daß die exsudativ-lymphatische Diathese eine Bereitschaft zur Diphtherie macht, so hat sie doch Seckels Ansicht, daß die Konstitution auch einen Einfluß auf die Schwere des Verlaufs hat, nicht bestätigen können. Anderson (10) fand drei verschiedene Formen von Diphtheriebazillen: die Typen gravis, intermedius und mitis. Der Diphtheriebazillus gravis soll vorzugsweise die schweren Krankheitsbilder verursachen. Parish und Whatley (11) schließen sich dieser Lehre nicht an, da sie ein stärkeres Toxinbildungsvermögen beim Gravistyp nicht fanden. Clauberg (12) sah ein Ueberwiegen des Gravistyp bei den Schwerkranken. Hilgers (13) und Thoenes fanden dagegen bei 31 toxischen Diphtheren nur neunmal den Typus gravis. Auch Otto (14) und Mittag sahen den Mitistyp mindestens ebenso häufig bei den Schwerkranken wie den Gravistyp.

Die meisten Kinder haben bei Ausbruch der Krankheit kein Antitoxin im Blut, wenn auch in der Literatur manche Ausnahmen beschrieben worden sind. So wies Opitz (15) schon 1915 darauf hin, daß ein Gehalt von 1/20 A.E. im Blut nicht immer vor einer Diphtherie schützt, denn 5 seiner 24 untersuchten Patienten hatten in den ersten Krankheitstagen vor der Seruminjektion erhebliche Antitoxinmengen. Kirstein (16) fand bei 5 Säuglingen Antitoxin, die bald nach der Untersuchung eine Diphtherie bekamen. Haidvogel (17) sah 11 Diphtheriepatienten, die vor der Seruminjektion Antitoxin hatten. Rosling (18) untersuchte 211 Kinder einen Monat vor der Erkrankung bis 9 Tage nach Krankheitsbeginn. Die Kinder hatten noch kein Serum bekommen. 47 Kinder waren schicknegativ, darunter zwei Mädchen mit toxischer Diphtherie. 1933 berichtete Hottinger (19) über 41 erkrankte Kinder, von denen nur 24 unter 1/100 A.E. hatten.

Schick (20) ist der Ansicht, daß ein Antitoxinträger vor einer Diphtherie immer geschützt ist. Hahn (21) untersuchte 76 poliklinische Patienten, die an leichter Diphtherie erkrankt waren, von der Rekonvaleszenz bis zu einem halben Jahr nach der Krankheit. Er fand nach leichten Diphtherien immer Antitoxin, dagegen in 3 Fällen von toxischer Diphtherie ½ bis 1 Jahr nach der Krankheit kein Antitoxin mehr. Er erwähnt aber nicht, ob die

Patienten bei Ausbruch der Krankheit mit Diphtherieserum behandelt wurden. Kassowitz (22) und John untersuchten 100 Kinder 5 Monate bis 2 Jahre nach der Krankheit. Von 52 leichten Diphtherien hatten 45 Antitoxin, von 13 mittelschweren hatten 9 Antitoxin. Die 6 untersuchten Kinder, die eine toxische Diphtherie durchgemacht hatten, besaßen kein Antitoxin im Blut. Auch sie geben nur an, daß die toxischen Diphtherien 200—400 A.E. pro Kilogramm Körpergewicht bekommen haben, sagen aber nicht, ob die leichten Diphtherien auch mit Serum behandelt wurden. Sie schließen aus ihren Resultaten, daß Kinder mit toxischer Diphtherie schlechte Antitoxinbildner sind. Kleinschmidt (23) stellt die unspezifische Resistenz des Körpers beim Verlauf einer Diphtherie in den Vordergrund. In jüngster Zeit hat Hottinger (24) den Antitoxintiter im Blut bei 25 Kindern laufend untersucht vom Ausbruch der Krankheit an bis 2½ Monate nach der Erkrankung. Es handelte sich um leichte, mittelschwere und schwere Fälle, die alle mit Pferdeleerserum behandelt wurden. Er fand bei leichten und schweren Diphtherien sowohl hohe als auch niedrige Antitoxinwerte. Er zieht daraus den Schluß, daß es eine Gesetzmäßigkeit zwischen Antitoxinspiegel im Blut und Ausbruch der Krankheit, klinischer Heilung und Rekonvaleszenz nicht gibt. Weichsel (39) dagegen hat 1932 durch Experimente am Meerschweinchen einwandfrei nachgewiesen, daß der Ausbruch und Verlauf einer Diphtherie von der Höhe des Antitoxinspiegels im Blut abhängig ist. Beim Meerschweinchen beträgt der Antitoxinspiegel, der eine Erkrankung verhindert, 0,01 bis 0,02 A.E. bei leichten Infektionen. Für den Menschen kennt man leider die Antitoxinmenge im Blut noch nicht, die einen Ausbruch der Diphtherie verhütet.

Wenn man auch die Höhe des Antitoxinspiegels noch nicht kennt, welche eine toxische Diphtherie verhindert, ist es doch wichtig zu wissen, ob Menschen mit toxischer Diphtherie fähig sind, Antitoxin zu bilden und wie groß die Menge ihres selbstgebildeten Antitoxins ist.

Ich habe 55 Kinder untersucht, die eine toxische Diphtherie überstanden haben. Im Kaiser- und Kaiserin-Friedrich-Kinderkrankenhaus wird die Diphtherie nach ihrem Krankheitsbild in vier Grade eingeteilt:

1. Leichte Rachendiphtherie, Beläge auf die Tonsillen beschränkt, keine Drüsenschwellungen.
2. Etwas ausgedehntere Beläge, die zum Fortschreiten neigen und auf die Uvula und die Gaumenbögen übergreifen. Mäßige Drüsenschwellungen am Hals ohne begleitendes Oedem und einfache Albuminurie ohne Sedimentbefund.

3. Fälle mit allgemein toxischem Charakter: Gradmesser der Intoxikationserscheinungen: Ausdehnung der Membranen, Stärke des Fötors, lymphatisches Oedem, toxische Nephrose (Albuminurie und Zylinder im Urinsediment) und späterer Myocardschaden.

4. Die hämorrhagische Form.

Ich habe 52 Kinder untersucht mit einem Krankheitsbild dritten Grades und 3 Patienten mit einer hämorrhagischen Diphtherie. Alle Kinder, bis auf eines, haben bei der Aufnahme in das Krankenhaus Heilserum bekommen, die meisten 500 A.E. pro Kilogramm Körpergewicht, einige wenige 1000 A.E. Zum Antitoxinnachweis habe ich nicht die Schickreaktion benutzt, denn sie ist für die Beantwortung unserer Frage unbrauchbar. Die Schickreaktion pflegt schon bei viel geringeren Werten als 1/30 A.E. negativ zu werden. Opitz (25) wies 1929 auf die Untersuchungsergebnisse von Groer und Kassowitz (37) hin, die eine negative Schickreaktion schon bei 1/500 bis 1/200 A.E. fanden. Außerdem muß man die Kinder einmal zur Ausführung der Injektion und dann noch zweimal zur Nachschau bestellen. Dies ist aber in einer Großstadt immer mit Schwierigkeiten verknüpft. Dagegen bekommt man mit der Methode nach Römer relativ genaue Antitoxinwerte und braucht die Kinder nur einmal zur Blutentnahme zu bestellen. Ich habe daher diese Methode angewandt. Das aus dem Blut der Kinder gewonnene Serum habe ich zur Inaktivierung eine halbe Stunde in einem Wasserbad von 56 Grad erhitzt und nach Erkalten 0,5% Phenol hinzugefügt. Zur Ausführung der Injektion am Meerschweinchen benutzte ich das D G 7 und ein Standardantitoxin als Kontrolle, das 9,5 A.E. in 1 ccm enthielt. Beides wurde von den Behringwerken liebenswürdigerweise für die Versuche zur Verfügung gestellt. An jedem Meerschweinchen wurden 5 Injektionen mit Serum und eine mit der Kontrolle vorgenommen. Die Reaktionen wurden 5 Tage lang abgelesen. Es wurden 55 Sera untersucht von Kindern, die 6 Wochen bis zu 3 Jahren vor der Blutentnahme an toxischer Diphtherie erkrankt waren. Die folgende Tabelle gibt die Ergebnisse zusammenhängend wieder.

Nr.	Name	Kontroll-Nr.	Alter J.	Blutentnahme	Krankheit	Serumgaben	Gewicht in kg	Antitox.-gehalt d. Blutes
1	Andreas Sch.	33	10	40. Krankheitstag	tox. Di.	am 3. Krankheitstag 15000 I. E.	29,1	< 1/50
2	Horst B.	3	9	43. Krhttag 3 Mon. n. Beg. der Krankh.	tox. Di.	am 2. Krankheitstag 13000 I. E.	24,7	1/20 < 1/100
3	Ursula E.	20	5	46. Krankheitstag	tox. Di.	2. Krankheitstag 7500 I. E.	15,0	1/100
4	Erika B.	19	10	47. Krankheitstag 2 Mon. n. Beg. d. Krht.	tox. Di.	3. Krankheitstag 25000 I. E.	38,3	< 1/50 > 1/100 < 1/100
5	Harry K.	50	7	8. Woche n. Beg. der Krankht.	tox. Di.	2. Krankheitstag 6000 I. E.	18,0	< 1/100
6	Heinz J.	36	10	50. Krht.-tag 3 Mon. n. Beg. d. Krankh. 4 Mon n. Beg. d. Krht.	tox. Di.	4. Krht.-tag 15000 I. E. 5. Krht.-tag 5000 I. E.	40,0	1/20 1/20 1/20
7	Eva P.	1	5	80. Krankheitstag	tox. Di.	3. Krht.-tag 8500 I. E.	16;0	1/10

Nr.	Name	Kontroll-Nr.	Alter J	Blutentnahme	Krankheit	Serumgaben	Gewicht in kg	Antitoxingehalt d. Blutes
8	Erika W.	49	8	2. Mon. n. Beg. der Krankh.	Scharlach tox. Di.	6 Woch. vor der Krankht. 500 I. E. 1. Krht.-tag 12000 I. E.		< 1/100
9	Helmut Sp.	47	9	2 Mon. n. Beg. der Krht.	tox. Di.	2. Krankheitstag 15000 I. E,	30,0	1/20
10	Marlene A.	37	5	1 Mon. n. d. Krht. 3 Mon. n. d. Krht.	postdiph. Lähmungen	nicht zu ermitteln	17,2	1/100 < 1/100
11	Eva Sch.	4	12	2 Mon. n. d. Krht. 5 Mon. n. d. Krht.	tox. Di.	3. Krh.-tag 15000 I. E.	32,5	1/100 1/100
12	Heinz G.	30	4	4 Mon. n. d. Krht.	tox. Di.	3. Krht.-tag 8000 I. E.	15,8	< 1/100
13	Eva B.	23	7	4 Mon. n. d. Krht.	tox. Di.	2. Krht.-tag 12000 I. E.	20,3	1/10-1/20
14	Jutta L.	12	13	7 Mon. n. d. Krht.	tox. Di.	2. Krht.-tag 19000 I. E.	38,2	1/50
15	Gertrud D.	6	11	7 Mon. n. d. Krht.	tox. Di.	3. Krht.-tag 13000 I. E. 4. Krht.-tag 14000 I. E.	27,5	< 1/100

Nr.	Name	Kontroll-Nr.	Alter J.	Blutentnahme	Krankheit	Serumgaben	Gewicht in kg	Antitoxingehalt d. Blutes
16	Helga S.	45	11	8 Mon. d. d. Krht.	tox. Di.	3. Krht.-tag 13000 I. E.	25,8	> 1 - < 2
17	Irmgard M.	5	8	9 Mon. n. d.	tox. Di.	3. Krht.-tag 11000 I. E.	20,9	< 1/100
18	Grete O.	7	7	9 Mon. n. d. Krht. 12 Mon. n. d. Krht.	tox. Di.	3. Krht.-rag 40000 I. E.	39	ca. 1/100 < 1/100
19	Horst B.	48	9	1 Jahr n. d, Krht.	tox. Di.	3. Krht.-tag 9000 I. E.	18,4	< 1/50 > 1/100
20	Heinz H.	51	10	1 Jahr n. d. Krht.	tox. Di.	4. Krht.-tag 12000 I. E.	24,0	< 1/100
21	Heinz K.	9	11	1 Jahr n. d. Krht.	tox. Di.	2. u. 3. Krht.-tag je 17000 I. E.	35,1	2
22	Werner St.	11	13	1 Jahr n. d. Krht.	tox. Di.	5. Krht.-tag 38000 I. E.	37,5	4
23	Gerhard F.	10	12	1 Jahr n. d. Krht.	tox. Di.	2. Krht.-tag 34000	34,5	1/50
24	Rudi S.	17	10	1 Jahr n. d. Krht.	tox. Di.	2. Krht. tag 20000 I. E.	27,2	< 1/50 > 1/100
25	Walter B	21	12	1 Jahr n. d. Krht.	tox. Di.	2. u. 3. Krht.-tag je 12000 I. E.	24,0	< 1/10 < 1/20

Nr.	Name	Kontroll-Nr.	Alter J.	Blutentnahme	Krankheit	Serumgaben	Gewicht in kg	Antitox.-gehalt d. Blutes
26	Heinz M.	16	11	1 Jahr n. d. Krht.	tox. Di.	4. Krht.-tag 10000 I. E.	35,3	< 1/100
27	Werner St.	25	9	— „ —	tox. Di.	3. u. 4. Krht.-tag je 15000 I. E.	26,7	1/10
28	Ingeborg Wt.	27	11	— „ —	tox. Di.	2. Krht.-tag 20000 I. E.	30,6	1/10
29	Hildegard W.	42	11	— „ —	tox. Di.	2. Krht.-tag 8000 I. E. 3. Krht.-tag 15000 I. E.	29,3	< 1/100
30	Evelyne A.	46	7	— „ —	tox. Di.	2. Krht.-tag 5000 I. E. 4. Krht.-tag 9000 I. E.	14,0	< 1/100
31	Gerda Sz.	43	9	— „ —	tox. Di .	2. Krht.-tag 10000 I. E.	20,3	< 1/20 > 1/50
32	Rita K.	41	10	— „ —	tox. Di.	3. Krht.-tag 28000 I. E.	28,7	< 1/20 > 1/50
33	Margarete K.	40	9	— „ —	tox. Di.	3. Krht.-tag 28000 I. E.	24,7	< 1/10 > 1/20

Nr.	Name	Kontroll-Nr.	Alter J.	Blutentnahme	Krankheit	Serumgaben	Gewicht in kg	Antitox.-gehalt d. Blutes
34	Manfred G.	24	12	2 Jahre n. d. Krht.	tox. Di.	2. Krht.-tag 8000 I. E. 3. Krht.-tag 15000 I. E.	37,2	1,5
35	Ilse M.	52	8	— „ —	tox. Di.	4. Krht.-tag 3000 I. E. 5. Krht.-tag 8000 I. E.	17,6	< 1/100
36	Ursula K.	53	12	— „ —	tox. Di.	2. Krht.-tag 14000 I. E.	27,7	< 1/50 > 1/100
37	Irene Sch.	54	6	— „ —	tox. Di.	2. Krht.-tag 12000 I. E. 4. Krht.-tag 6000 I. E.	18,8	> 1/4 < 1/2
38	Liselotte H.	55	11	— „ —	tox. Di.	8. Krht.-tag 13000 I. E.	25,2	> 1/4 < 1/2
39	Irmgard K.	57	12	— „ —	tox. Di.	2. u. 3. Krht.-tag je 11000 I. E.	22,2	< 1/100
40	Günter W.	13	8	— „ —	tox. Di.	5. Krht.-tag 8000 I. E.	19,8	< 1/100
41	Adolf E.	14	10	— „ —	tox. Di.	4. u. 5. Krht.-tag je 12000 I. E.	27,0	1/10

Nr.	Name	Kontroll-Nr.	Alter J.	Blutentnahme	Krankheit	Serumgaben	Gewicht in kg	Antitox.-gehalt d. Blutes
42	Ursula Z.	31	13	2 Jahre n. d. Krht.	tox. Di.	4. u. 5. Krht.-tag je 10000 I. E.	32	2
43	Evelyne L.	44	13	— „ —	tox. Di.	5. Krht.-tag 20000 I. E. 6. Krht.-tag 15000 I. E.	34,0	1/100
44	Heinz B.	34	12	— „ —	tox. Di.	4. Krht.-tag 1300 I. E.	26,3	< 1/50
45	Günter T.	15	9	— „ —	tox. Di.	2. Krht.-tag 10000 I. E. 3. Krht.-tag 6000 I. E.	12,2	1/100
46	Ursula T.	38	9	3 Jahre n. d. Krht.	tox. Di.	2. Krht.-tag 4000 I. E. 3. Krht.-tag 12000 I. E.	20,5	< 1/50 > 1/100
47	Grete Sch.	29	8	— „ —	tox. Di.	4. Krht.-tag 6000 I. E. 5. Krht.-tag 3000 I. E.	15,0	< 1/600
48	Ursel J.	26	12	— „ —	tox. Di.	2. Krht.-tag 10500 I. E.	20,8	< 1/100

Nr.	Name	Kontroll-Nr.	Alter J.	Blutentnahme	Krankheit	Serumgaben	Gewicht in kg	Antitox.-gehlt d. Blutes
49	Lotte P.	32	12	3 Jahre n. d. Krht.	tox. Di.	4. Krht.-tag 8500 I. E.	19,0	1/10
50	Günter M.	35	5	— „ —	tox. Di.	2. Krht.-tag 2000 I. E.	39,4	< 1/4 > 1/10
51	Ursula M.	28	15	— „ —	tox. Di.	8. Krht.-tag 15000 I. E.	39,7	< 1/100
52	Manfred W.	39	8	— „ —	tox. Di.	3000 I. E.	15,9	< 1/50 > 1/100
53	Käthe M.	59	16	— „ —	tox. Di.	—	28,9	3
54	Ursula H.	56	12	— „ —	tox. Di.	2. u. 4. Krht.-tag je 10000 I. E.	38	< 1/100
55	Margot G.	60	10	— „ —	tox. Di.	2. Krht.-tag 9000 I. E. 3. Krht.-tag 5500 I. E.	17,6	< 1/100

Um mit einiger Sicherheit die Gewißheit zu haben, nur aktiv gebildetes Antitoxin bei den Versuchen nachzuweisen, wurden die frühesten Untersuchungen bei Kindern gemacht, deren Krankheitsbeginn 6 Wochen zurücklag. Nach den Untersuchungen von Karasawa (26) und Schick ist 3–4 Tage nach subcutaner Seruminjektion die größte Antitoxinmenge im Blut nachweisbar und Ende der 1. Woche kein Antitoxin im Blut mehr vorhanden. Kleinschmidt (27) fand bei schwerer Diphtherie am 11., 12. und 18. Krankheitstag kein Antitoxin mehr im Blut. Nach Weichsel (28) und Zoelch (29) verläuft die Antitoxinkurve im Blut nach intramuskulärer Seruminjektion folgendermaßen: der Gipfel

der Kurve liegt im 2. bis 3. Tag, dann sinkt die Kurve steil ab. 14 Tage bis 3 Wochen post injektionem ist das Antitoxin aus dem Blut verschwunden. Opitz und auch Beyer (30) sahen ein vollständiges Absinken des Antitoxins bis zum 7. Tag nach Seruminjektion nur in einigen wenigen Fällen; bei anderen konnten zu dieser Zeit noch 1/3 -1/25 der injizierten Menge nachgewiesen werden. Erst im Laufe von einigen Wochen verschwindet das Antitoxin völlig aus dem Blut. Ich fand bei 2 Patienten noch passiv zugeführtes Antitoxin. Der eine ist Horst B. (Nr. 2). Er hatte am 43. Krankheitstag 1/20 A.E. und einen Monat später nur noch 1/100 A.E. Das gleiche liegt bei Gertrud B. (Nr. 4) vor. Sie hatte am 47. Krankheitstag 1/50 — 1/100 A.E. und 4 Wochen später nur 1/100 A.E. Auch bei dem Jungen Nr. 1, der leider nur einmal am 40. Krankheitstag untersucht werden konnte, kann es sich bei den gefundenen 1/50 A.E. noch um passiv zugeführtes Antitoxin handeln. Das injizierte Serum konnte wohl deshalb noch 5 Wochen nach der Injektion nachgewiesen werden, weil es sich um Kinder mit toxischer Diphtherie handelte, die verhältnismäßig hohe Serumdosen bekommen haben.

Die früheste Antikörperproduktion konnte bei Heinz J. (Nr. 6) nachgewiesen werden. Dieser hatte sowohl am 56. Krankheitstag als auch einen und zwei Monate später die gleichen Antitoxinmengen von 1/20 A.E. Vergleicht man den Antitoxintiter im Blut der Kinder, die sechs Wochen bis zu einem Jahr vor der Untersuchung erkrankt waren, mit dem 1—3 Jahre nach der Krankheit, so sieht man 1—3 Jahre nach der Krankheit viel mehr Werte über 1/100 A.E. als vorher.

6 Wochen bis 1 Jahr nach der Krankheit hatten:

11 Kinder $<$1/100 — 1/100 A.E. in 1 ccm Blut.
2 Kinder 1/50 — 1/100 A.E.
4 Kinder 1/10 — 1/20 A.E.
1 Kind 1 A.E.

Von 1 Jahr an bis zu 3 Jahren nach der Krankheit hatten:

13 Kinder $<$1/100 — 1/100 A.E. in 1 ccm Blut.
8 Kinder 1/50 — 1/100 A.E.
7 Kinder 1/20 — 1/10 A.E.
4 Kinder 1/10 — 1/20 A.E.
4 Kinder 2—4 A.E.

Bis zu einem Jahr nach der Erkrankung hatten von 18 Kindern nur sieben $>$1/100 A.E., und 1—3 Jahre nach der Krankheit

hatten von 36 Kindern 23 über 1/100 A.E. Von diesen 23 Kindern haben vier 1/—1/2 A.E. und vier Kinder 2—4 A.E., während bis zu einem Jahr nach der Krankheit nur 1 Kind A.E. besitzt und 1/2 -1/10 A.E. bei ihnen überhaupt nicht gefunden wurden. Es scheint also die aktive Antikörperproduktion erst sehr spät, ungefähr 1 Jahr nach der Krankheit, einzusetzen. Schick fand bei leichten Diphtherien schon am 30. Krankheitstag eine aktive Antikörperproduktion. Zoelch (30) ist der Ansicht, daß ein an Diphtherie erkrankter Patient innerhalb von 3 Monaten schon soviel Antitoxin selbst gebildet hat, als er zum Schutz gegen eine Diphtherie braucht. Opitz (15) dagegen sah bei 17 Rachendiphtherien nur viermal eine sichere Antikörperproduktion. Diese mangelnde aktive Antitoxinbildung beruht offenbar auf der bei Ausbruch der Krankheit passiv zugeführten Serummenge, denn Opitz konnte gleichfalls nachweisen, daß bei kombinierter aktiver und passiver Immunisierung die passive Immunisierung die aktive hemmt.. Wahrscheinlich kann auch bei diesen Untersuchungen die späte aktive Antitoxinbildung durch die relativ hohen Serumgaben bei Ausbruch der Krankheit erklärt werden.

Nach den Untersuchungen von Groer und Kassowitz (33) in Wien sind 50% aller Kinder im Alter von 5—15 Jahren diphtherieimmun. In Düsseldorf waren unter 1174 Kindern 64% schicknegativ (Meyer und Müller 34). In der Stadt Brandenburg fanden Gundel und Wüstenberg (38) bei 1059 Kindern 74% schicknegativ und zwar bei den Kindern bis zu 9 Jahren 66% und über 9 Jahre 80%. Nach überstandener leichter Diphtherie findet man in 64% aller Fälle eine negative Schickreaktion. Von den 55 in dieser Arbeit untersuchten Kindern im Alter von 4—16 Jahren hatten 30 mehr als 1/100 A.E., das sind 55%. Es hat also zunächst den Anschein, daß unter den Kindern, die eine toxische Diphtherie durchgemacht haben, weniger Antitoxinbildner sind als man bei gesunden oder leicht erkrankten findet. Man muß aber bei dem Vergleich der Resultate berücksichtigen, daß der Prozentsatz der schicknegativen Kinder in Wien, Düsseldorf und Brandenburg, die mehr als 1/100 A.E. haben, wohl sicher geringer ist als 50%, 64% und 74%, da die Schickreaktion schon noch bei viel geringeren Werten als 1/100 A.E. negativ ausfallen kann. Eine andere Ursache für das schlechtere Antitoxinbildungsvermögen nach toxischer Diphtherie liegt wohl in der weiter oben bereits erwähnten Hemmung der Antitoxinbildung durch die passive Serumzufuhr. Wenn man nämlich nur die Ergebnisse 1—3 Jahre nach der Krankheit nimmt, so haben 64% >1/100 A.E., das ist das gleiche Resultat, wie nach leichten Diphtherien. Man hat also nach leichten als auch nach schweren Diphtherien das gleiche

Antitoxinbildungsvermögen. Unter den 30 Kindern mit >1/100 A.E. hatten 8 1/10 bis 1/2 A.E. und 5 1 bis 4 A.E. Es können also auch Kinder, die eine toxische Diphtherie durchgemacht haben, recht erhebliche Antitoxinmengen bilden. Auch Hottinger (24), der von 25 Kindern, die alle kein Diphtherieserum bekommen hatten, vom Krankheitsbeginn an bis zum 80. Krankheitstag laufend Antitoxinuntersuchungen im Blut nach Römer anstellte, sah sechs Kinder mit schwerer Myocarditis, die alle einen hohen Antitoxinspiegel aufwiesen, der bei zweien während der Rekonvaleszenz noch anstieg, bei zwei anderen schwach abfiel.

Auch eine Beziehung der Schwere der Erkrankung zur Antitoxinbildung war nicht zu erkennen. Man findet sowohl nach schwerem als auch nach weniger schwerem Krankheitsbild bei einigen Antitoxin, bei anderen nicht. Helmut Sp. (Nr. 9) z. B. hatte schon 2 Monate nach der Krankheit 1/20 A.E. und hatte doch einen schweren Myocardschaden. Günter M. (Nr. 50) hatte 3 Jahre nach sehr schwerer Diphtherie >1/10 A.E. Von den drei toxischen Diphtherien mit Hämorrhagien hatte eins 1 Jahr nach der Krankheit <1/100 A.E., ein anderes 3 Jahre nach der Krankheit auch <1/100, aber ein drittes besaß 3 Monate nach der Heilung 1/10—1/20 A.E. Auch bei Werner St. (Nr. 22), der 1 Jahr vor der Untersuchung eine sehr schwere toxische Diphtherie durchgemacht hatte, fanden sich 4 A.E. im Blut. Harry K. (Nr. 5) z, B, hat 8 Wochen nach Ausbruch der Krankheit nur 1/100 A.E. und bot ein verhältnismäßig leichtes Krankheitsbild der toxischen Diphtherie.

Nach Schicks (35) Ansicht geht die aktive Immunisierung im Laufe von 2–3 Jahren wieder verloren. Er hat 12 Kinder mit toxischer Diphtherie 1 Jahr nach der Krankheit untersucht und fand unter ihnen 7mal Antitoxin und zwar Werte bis zu 0,4 A.E., während von 6 anderen Kindern 2 Jahre nach der Krankheit nur noch zwei die sehr geringen Werte von 0,015 und 0,075 A.E. besaßen. Drei Jahre nach der Krankheit hatte von 7 Kindern nur noch eines 0,1 A.E.

Ich untersuchte 15 Kinder 1 Jahr nach der Erkrankung und sah 11mal >1/100 A.E. und 6mal >1/30 A.E., darunter 2 Kinder mit 2 und 4 A.E. Von 12 Kindern 2 Jahre nach der Krankheit hatten 7 mehr als 1/100 A.E. und 5 mehr als 1/30 A.E., eines hatte sogar 2 A.E. 3 Jahre nach der Krankheit konnten von 10 Kindern noch 5 mit >1/100 A.E. und 3 mit >1/30 A.E. nachgewiesen werden. Unter diesen drei Kindern war eins mit 3 A.E. Trotzdem es sich hierbei wie in den Untersuchungen von Schick um verschiedene Kinder handelt, glaube ich, eine Abnahme des aktiv gebildeten Antitoxins nicht feststellen zu können.

Marlene A. (Nr. 10) wurde 1 Monat und 2 Monate nach Krankheitsbeginn untersucht und hatte 1/100 und <1/100 A.E. Eva Sch. (Nr. 11) hatte 2 und 5 Monate nach der Krankheit 1/100 A.E. Auch Grete O. (Nr. 18) besaß 9 und 12 Monate nach der Erkrankung 1/100 A.E. Heinz J. (Nr. 6) hatte am 57. Krankheitstag und einen und zwei Monate später jedesmal 1/20 A.E. Die vier mehrmals untersuchten Kinder hatten also immer den gleichen Antitoxintiter im Gegensatz zu Hottinger und Wieland (36), die einen wechselnden Antitoxinspiegel im Blut fanden.

Familiäres Auftreten von toxischer Diphtherie konnte nur in einem Fall bei Margot G. (Nr. 55) beobachtet werden. Dieses Kind hatte eine Schwester, die an toxischer Diphtherie gestorben war. Margot G. hatte 3 Jahre nach der Krankheit <1/100 A.E.

In bezug auf das Geschlecht ist auch kein Unterschied festzustellen. Das scheinbare Ueberwiegen der Antitoxinbildner unter den Knaben ist darauf zurückzuführen, daß zufällig unter den Kindern, deren Erkrankung ein Jahr zurücklag, wo die meisten Antitoxinbildner waren, doppelt soviel Knaben wie Mädchen waren.

Käthe M. (Nr. 53) war 1927 schutzgeimpft und erkrankte 1932 an toxischer Diphtherie. Da sie erst am 8. Krankheitstag zur Aufnahme kam, hatte sie kein Diphtherieserum mehr bekommen und besaß drei Jahre nach der Erkrankung 3 A.E. im Blut.

Zusammenfassung.

Von 55 Kindern mit toxischer Diphtherie, deren Erkrankung bis zu 3 Jahren zurücklag, hatten 30 Kinder >1/100 A.E., das sind 55% aller Kinder, die nach toxischer Diphtherie Antitoxin gebildet haben. Wenn man nur die Kinder berücksichtigt, deren Erkrankung 1—3 Jahre zurücklag, so ist das Resultat noch günstiger, dann haben 64% Antitoxin. Auch nach leichten Diphtherien besitzen nur 64% Antitoxin.

Von den 30 Kindern mit mehr als 1/100 A.E. hatten 17 1/30 A.E. In 5 Fällen wurden sogar Antitoxinwerte von 2—4 A.E. gefunden. Man kann daher nicht sagen, daß die toxische Diphtherie auf einem Unvermögen, Antitoxin zu bilden, beruht.

Allerdings setzt die aktive Antikörperproduktion wohl erst sehr spät ein, denn bis zu einem Jahr nach der Krankheit hatten nur 49%, dagegen 1—3 Jahre 64% Antitoxin. Diese späte Antikörperproduktion ist wohl durch die Hemmung der Antikörperproduktion durch die hohe passive Serumzufuhr bei Ausbruch der Krankheit zu erklären.

Ein Zusammenhang zwischen Antitoxinbildung und Schwere des Krankheitsbildes war nicht zu erkennen.

Literaturverzeichnis.

1. Kurt Pohlen: Die Bewegung der Diphtherieerkrankungen im Deutschen Reich in den Jahren 1925—1934 nach Gebietsteilen. Reichsgesundheitsblatt 1935. S. 26—30.
2. Mitteilung des Reichsgesundheitsamtes betr. Diphtheriebekämpfung. Reichsgesundheitsblatt 1937. S. 83.
3. Paul Wiedel: Der Stand der Diphtherie-Epidemie im Deutschen Reich am Ende des Jahres 1934. Reichsgesundheitsblatt 1935. Seite 23 bis 24.
4. H. Finkelstein und E. Königsberger: Erfahrungen über kombinierte Diphtherie- und Streptokokkenantitoxinbehandlung der toxischen Diphtherie. Dtsch. med. Wschr. 1928. S. 218—219.
5. H. Deicher: Ueber gehäuftes Auftreten ungewöhnlich bösartiger Diphtherie. Dtsch. med. Wschr. 1927. S. 825—827.
6. Koschate: Grund für den Verlauf der malignen Diphtherie. Klin. Wschr. 1931. S. 62—63.
7. Erich Simon: Weitere Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit des Toxinbildungsvermögens von Diphtheriebazillen durch Passage auf verschiedenen Serumnährböden. Z. Kinderheilk. 1933. S. 487—494.
8. H. Seckel: Ueber konstitutionelle Disposition zu schwerer Diphtherie. Jb. Kinderheilk. 1935, 145. S. 117—134.
9. Frieda Böhning: Diphtherie und Konstitution. Leipzig 1937.
10. J. S. Anderson: Incidence and Correlation with clinical Severity of Gravis, Mitis and Intermedius in a series of 500 cases of Leeds. The Journal of Pathology an Bacteriology, 1933, p. 168 — 182.
11. H. J. Parish, E. Whatley: B. Diphtherae, gravis and mitis The British Medical Journal 1932 Volume. p. 915—917.
12. Die epidemiologische Bewertung der Diphtheriebazillenträger vom Standpunkt der Typenlehre aus. W. Clauberg. Münch. med. Zschr. 1935. S.. 944—947.
13. W. Hilgers und F. Thoenes: Die Bedeutung der Diphtheriebazillentypen für die Klinik der Diphtherie. Jb. Kinderheilkunde 1936. S. 339—351.
14. H. Otto und G. Mittag: Erscheinungsformen des Diphtheriebazillus und klinisches Bild der Diphtherie. Klin. Wschr. 1937. S. 294—296.
15. H. Opitz: Antitoxinbestimmungen bei Diphtheriekranken vor und nach der Heilseruminjektion mit besonderer Berücksichtigung einiger Fälle mit relativ hohem Antikörpertiter. Dtsch. med. Wschr. 1915. S. 914—915.
16. Kirstein: Ueber die passive Immunisierung von Behrings Diphtherievaccine T. A. Arch. Gynäkol. 1922. Bd. 115.
17. M. Haidvogel: Diphtheriekrankheit bei aktiver Immunität. Münch. med. Wschr. 1926. S. 358—360.
18. E. Rosling: Das Verhalten der Schickschen Reaktion bei Diphtheriepatienten vor, während und nach der Krankheit. Z. für Immunitätsforschung 1929. S. 269—288.
19. A. Hottinger: Ueber den Wert der Serumtherapie bei Diphtherie insbesondere bei der malignen, toxischen Form. Z. Kinderheilkunde 1933. S. 505—530.
20. B. Schick: The predisposing Factor in Diphtheria. New York Medical Journal 1921. S. 197—199.

21. B. Hahn: Ueber die Diphtheriedurchseuchung und Diphtherieimmunität. Dtsch. med. Wschr. 1912. S. 1366—1369.
22. John und Kassowitz: Ueber die Häufigkeit und Dauer der postinfektiösen Diphtherie-Immunität. Klin. Wschr. 1922. S. 1146—1148.
23. Kleinschmidt: Die Rolle des Antitoxins bei der Entstehung dem Verlauf und der Heilung Diphtheriekranker. Dtsch. med. Wschr. S. 779.
24. A. Hottinger: Ueber die Bedeutung des Antitoxins für die Heilung der Diphtherie. Schweiz. med. Wschr. 1935. S. 772—775.
25. H. Opitz: Kritische Betrachtungen zu der Propaganda für die aktive Immunisierung gegen Diphtherie. Med. Klinik 1929 Nr. 11.
26. Karasawa, Schick: Quantitative Bestimmungen des Resorptionsverlaufes s. c. eingeführten Diphtherieheilserums mittels intracutaner Methodik. Z. Kinderheilk. 1911. S.. 62—72.
27. H. Kleinschmidt: Diphtherielähmung und Diphtherieantitoxin. Jb. Kinderheilk. 1915. S. 277—292.
28. M. Weichsel: Antitoxinkurven im Blut von Diphtheriekranken nach Gaben von Diphtherieantitoxin. Jb. Kinderheilk. 1932. Seite 129—142.
29. Ph. Zoelch: Untersuchungen über die Bedeutung des Antitoxins für Krankheitsschutz und natürlichen Heilungsvorgang bei Diphtherie und Rezidiven. Z. Kinderheilk. 1934. S. 510—545.
30. W. Beyer: Antitoxinuntersuchungen bei Diphtheriekranken, die mit Heilserum behandelt wurden. Dtsch. med .Wschr. 1912. Nr. 50.
31. Ph. Zoelch: Untersuchungen über die Bedeutung des Antitoxins für die Behandlung der Diphtherie. Z. Kinderheilk. 1934. S. 358-378.
32. H. Opitz: Kombinierte aktive und passive Immunisierung gegen Diphtherie. Arch. Kinderheilk. 1927. S. 11—22.
33. Groer und Kassowitz: Die normale Immunität im Kindesalter. Z. Immunitätsforschung 1919. S. 327—368.
34. Müller und Meyer: Diagnostik und Immunisation diphtheriegefährdeter Kinder. Z. Kinderheilk. 1925. S. 405—420.
35. Karasawa, Schick: Ueber Diphtherie-Immunität. Verhandlungen der 27. Versammlung der Gesellschaft für Kinderheilkunde in der Abteilung für Kinderheilkunde der 82. Versammlung der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Aerzte. Königsberg i. Pr. 1910.
36. Hottinger und Wieland: Klinisch-experimentelle Untersuchung über die Bedeutung des Antitoxins für die Heilung der Diphtherie. Schweiz. med. Wschr. 1934. S. 1164—1166.
37. Schick, von, Groer und Kassowitz: Methodik und Technik der Erforschung der normalen Diphtherie-Immunität des Menschen in Abderhalden: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden 1924. Lfg. 137. Abs. 13, S. 531.
38. M. Gundel und J. Wüstenberg: Unsere Erfahrungen mit der Schickreaktion nach aktiver Diphtherieschutzimpfung. Dtsch. med. Wschr. 1935. S. 1871—1875.
39. M. Weichsel: Experimentelle Studien zur Diphtherie-Immunität.
1. Mitteilung: Antitoxingehalt, Schick'sche Reaktion und lokale Immunität beim Meerschweinchen. Zb. für Bakter. 1932, Bd. 126, S. 187—211.
2. Mitteilung: Immunität beim Meerschweinchen nach subcutaner und intramusculärer Injektion von Antitoxin. Zb. für Bakter. Bd. 129. S. 177—185.

Lebenslauf.

Am 9. Oktober 1912 bin ich, Isolde Gebhard, als Tochter des Artur Gebhard in Löbau (Westpreußen) geboren. Die Schule besuchte ich in Mörs und Berlin. Hier bestand ich 1931 das Abitur. Ich studierte dann 11 Semester Medizin und bestand am 10. Januar 1937 das medizinische Staatsexamen in Berlin. Nach Ableistung des praktischen Jahres bekam ich die Approbation und bin seit dem 1. März 1938 Volontärärztin auf der 1. Inneren Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. H. Opitz sowohl für die freundliche Ueberlassung von Thema und Material, als auch für die mannigfachen Anregungen bei Abfassung der Arbeit meinen besten Dank auszusprechen.